

附：公示内容（应包括如下方面）

一、中华医学科技奖医学科学技术奖、卫生管理奖、医学科学技术普及奖、青年科技奖推荐项目：

1. 推荐奖种 中华医学科技奖医学科学技术奖
2. 项目名称 精准干预心脏自主神经(CANS)治疗房颤(AF)
3. 推荐单位或推荐科学家 上海市医学会
4. 推荐意见

本项目组自 2008 年起完成了（1）犬“CANS 介导 AF”模型方法学数据库建设；（2）“CANS 因果 AF”动物模型制作和机制研究；（3）“量化靶向干预 CANS 治疗 AF”三个内容的研究。通过研究获得了 9 项新的发现、2 项专利和 3 个创新点。该研究成果首先为行业内系统地开展“CANS 介导 AF”相关机制的研究、制定干预 CANS 的措施、研发“CANS 因果 AF”动物模型，奠定了扎实的基础。所研发的“CANS 因果 AF”动物模型，确证 CANS 张力异常是独立和上游触发 AF 的因素，为临床 CANS 触发的 AF 的机制和干预策略的研究，提供科学可靠的动物模型。研究同时提出了，持续 2 小时和 1000bpm 快频率 AF(量化)需要干预交感神经，以及治疗“CANS 触发 AF”，应当靶向 RAN 和 AVN-FP ‘主控区’的精准干预 CANS 治疗 AF 的创新理论。

本项目组在国家自然科学基金、国家国际科技合作专项和上海市科委重点项目的资助下，依托上海健康医学院奉贤中心医院中心实验室和心血管病研究所，围绕“精准干预心脏自主神经(CANS)治疗房颤(AF)研究”的主题，针对 AF 临床治疗效果与高发病趋势不匹配、发病机制复杂不明、缺乏精准干预 CANS 治疗 AF 的策略和路径等科学问题，

鉴于本项应用基础研究的创新内容，在国内外推动了行业相关研究内容的进步，产生了良好的社会效应。同意推荐 2018 年中华医学科技奖。

5. 项目简介

（1）、研究科学技术领域现状

心房颤动（AF）是临床常见的心律失常，具有高致残率和死亡率的临床特征。AF 的疗效有限，机制复杂。心脏自主神经（CANS）在 AF 的发生和发展中的重要作用机制尚未阐明。基于研究基础并查阅文献，我们发现首先多年来国内外和我们团队，都是用“起搏心房并同步刺激 CANS，制作的“CANS 介导 AF”动物模型，模型的致病基础是心房肌电和神经的共重构，难以诠释“CANS 作为单一上游因素触发 AF”的机制，也不能准确回答干预 CANS 哪类 AF 获益；其次是临床治疗 AF 的 PVI+GPs 消融术没有量化 CANS 活动和精准靶向“主控神经”，难免有干预 CANS 过度或不足致新的 CANS 失衡产生的可能。因此，创新 CANS 相关

AF 的动物模型并阐明其治病机制，制定创新的量化靶向干预 CANS 治疗 AF 的临床路径和措施，是临床期待看到的进步。

(2)、研究主要内容

围绕“精准干预心脏自主神经(CANS)治疗房颤(AF)”主题，我们于 100 条犬(1)建立了“CANS 介导 AF”模型制作方法学；(2)刺激迷走神经干(VNTs)、星状神经节(SGs)、心脏脂肪垫(FPs)、心脏神经丛(GPs)和肾交感神经(RAN)，制作“CANS 因果 AF”新模型，并确证 CANS 张力异常是触发 AF 的单一因素；(3)提出消融房室结脂肪垫(AVN-FP)和肾交感神经(RAN)，治疗快速 AF 的“量化靶向干预 CANS 治疗 AF”的新治疗路径。

(3)、研究特点：

3.1 建立了犬的“CANS 介导 AF”模型制作方法学：

系统地进行了迷走神经干(VNTs)、星状神经节(SGs)、心脏脂肪垫(FPs)、心脏神经丛(GPs)和肾交感神经(RAN)解剖学定位，用自制电极，建立了有效的神经刺激方法学。通过刺激 CANS 和起搏心房及肺静脉，制作“CANS 介导 AF”模型，并构建了 AF 诱发率、心房的电和神经重构各项检测指标的数据库，为系统地开展“CANS 介导 AF”相关机制的研究、制定干预 CANS 的措施、研发“CANS 因果 AF”动物模型，奠定了扎实的基础。

3.2 创建新的“CANS 因果 AF”动物模型


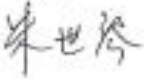

通过单纯刺激迷走神经干(VNTs)、星状神经节(SGs)、心脏脂肪垫(FPs)、心脏神经丛(GPs)和肾交感神经(RAN)，制作“CANS 因果 AF”动物模型，并确证 CANS 张力异常是独立和上游触发 AF 的因素，阐明“CANS 因果 AF”的触发机制和临床干预 CANS 的新的策略，为临床 CANS 触发的 AF 的机制和干预策略的研究，提供科学可靠的动物模型，并将回答 AF 患者干预 CANS 的适应症科学问题。

3.3 提出“量化靶向干预 CANS 治疗 AF”的创新理论

通过动态监测心率变异频谱分析低频(LF)/高频(HF)比值、实时监测交感神经和迷走神经的神经信号变化，量化右心房起搏(105%基础心率、500bpm、1000bpm)，刺激和消融 VNTs、SGs、FPs、GPs 和 RAN 前后，交感神经和迷走神经信号变化，对应于 AF 诱发率及心房的电和神经重构的变化，我们提出(1)心房颤动频率 500bpm 的 AF，无需干预 CANS，而心房颤动频率 1000bpm 的 AF，是干预交感神经张力的适应症；(2)RAN 和 AVN-FP 是干预 CANS 治疗 AF 的“主控靶点”。

6. 客观评价

(一) 成果创新目查新结论

综上所述，委托项目制作了犬“心脏自主神经因果的阵发性房颤”动物模型；提出量化(1000次/分快频率 PAF)靶向(房室结脂肪垫和肾交感神经)“主控区”治疗“CANS 因果 PAF”的理论，在所检国内外公开发表的中外文文献范围内，未见有与该课题查新点完全相同的公开文献报道，该课题的查新点具有一定的国内外新颖性。	
查新员(签字): 	查新员职称: 副研究员
审核员(签字): 	审核员职称: 副研究员
	
2016年4月26日	

(二) 与国内外同类研究综合比较

1、犬“CANS 介导 AF”模型制作方法数据库建设：

CANS 介导 AF 的动物模型数据库的建设，对于客观、科学、系统地研究“神经源性 AF”相关的科学问题至关重要。我们在国内特色性地用 100 条犬(家养犬 70 条和比格犬 30 条)，制作 CANS 介导 AF 的模型。建立了从犬麻醉、CANS 解剖定位到神经刺激方法的方法学，并全面地探索了干预 CANS 的 AF 诱发率排序如 VNT(76.46%)、ISO(64.83)、RAN(63%)、SG(56%)、GP(15%) 和基础状态(8.24%)。阻断自主神经 AF 诱发率排序：GPs(0%)、阿托品+心得安(7.64%)、VNT(18.23%)、阿托品(22.23%)、RAN(32%) 和 SG(37%)。总结出比格犬基础血压低，对麻醉药物耐受性差和 5mg 氯胺酮诱导和戊巴比妥钠维持麻醉，对血压和心率的影响最小；避免用大于 2V 电压刺激 CANS，以及 CANS 异常活动大于 2 小时，心房肌就出现持续 6 小时的显著电重构。犬“CANS 介导 AF”模型方法学数据库建设，在国内外相关研究室非常具有特色，已被国内有数个相关研究团队使用和同行专家的高度评价。

2、创建新的“CANS 因果 AF”动物模型

国内外基础研究，均用起搏心房并刺激 CANS 制作“CANS 介导 AF”模型，该电和神经重构的两个因素诱发的 PAF 模型，只能研究“CANS 关联 PAF”的机制。目前，国内外没有刺激犬的 VNT、SG、FP 和 RSN，制作犬“CANS 因果 PAF”模型，也没有同步记录 VNS、SG 和 RAN 的神经活动信号变化与 PAF 发作、心房肌电、结构和神经重构等关联变化的研究报道。我们成功地制作了“CANS 因果 PAF”新模型，证实了 CANS 张力异常，能够作为唯一上游因素触发 PAF，为临床 CANS 触发的 AF 的机制和干预策略的研究，提供科学可靠的动物模型。

3、提出“量化靶向干预 CANS 治疗 AF”的创新理论 我们提出持续 2 小时和 1000bpm 快频率 AF(量化)需要干预交感神经，以及治疗“CANS 触发 AF”，应当靶向 RAN 和 AVN-FP ‘主控区’的金准干预 CANS 治疗 AF 的创新理论。

(1) 我们团队提出 500bpm 心房起搏，AF 诱发率低于 1000bpm 起搏，心房肌电重构不伴有显著神经重构，1000bpm 心房起搏，AF 诱发率高，神经重构显著，以交感神经张力增加为主。提示：心房颤动频率 500bpm 的 AF，无需干预 CANS，而心房颤动频率 1000bpm 的 AF，是干预交感神经张力的适应症。

1995 年 Weijjeff 用 500BPM 起搏犬右心房，制作了电重构 AF 模型。2011 年美国 Sunny Po 用 500BPM 起搏犬右心房，发现心房肌电和神经重构诱发和维持了 PAF。国内外尚无团队比较高右心房 500bpm 和 1000bpm 刺激对 PAF 诱发率、心房肌电、结构和神经重构的差异。

(2) 我们发现消融房室结脂肪垫(AVN-FP)和肾交感神经(RAN),较消融窦房结脂肪垫(SAN-FP)和主动脉弓脂肪垫(AO-FP)显著降低 AF 的诱发率,提出了 RAN 和 AVN-FP 是“CANS 因果 AF”的有效消融靶点的观点。国外已提出心房的“主动脉弓-房室结脂肪垫”是 CANS 分布心脏的必经区。Butler 和 Sunny Po 等学者,提出了心房右前神经丛(RAGP)是迷走神经和星状神经节调控心房的“主控 GP”的观点。也有研究提出马绍韧带和下左神经丛(ILGP)是内源和外源性 CANS 的整合中心,主要调节房室结的功能。PAF 的 CANS 调控“主控区”的研究一直处在探索阶段。国内外尚无靶向消融房室结脂肪垫和肾交感神经,同步监控 PAF 转归时 VNT 和 SG 的神经信号变化的研究报道。

7. 推广应用情况

(1) **社会效益：** 培养了国内的“AF 的神经源机制”研究的团队(博士后 1 人、博士 9 人、硕士 5 人)。获实用专利 3 项。发表相关论文 13 余篇。

(2) **模型应用：** “CANS 因果 AF”模型收录到新疆医科大学人类疾病动物模型库。模型

被本团队新近发表 13 篇论文和 12 名研究生毕业论文使用。

8. 知识产权证明目录

知识产权类别	知识产权具体名称	国家(地区)	授权号	授权日期	证书编号	权利人	发明人
实用新型专利	小鼠尾静脉采血固定装置	中国	ZL,201220470028.8	2012.12.31	2781708	侯月梅	侯月梅; 姜涛; 张春
实用新型专利	动物行为观察箱	中国	ZL 2012 20470030.5	2013.5.8	2894691	侯月梅	侯月梅; 张春; 魏琴
实用新型专利	一种犬的心电信号长程记录装置	中国	ZL 2014 20262932.9	2014.5.22	3965098	侯月梅	侯月梅; 张峰; 杨志; 程文波;

代表性论文目录主要论文列表序号	论文名称 /作者	刊名	IF	年卷页码 (xx年xx月 xx页)	通讯作者/第一作者	SCI 他引 次数	他 引 总 次 数	是否 国 内 完 成
1	Neuromodulation for cardiac arrhythmia	Heart Rhythm	4.391	2016,S1547-5271(15)01242-4	侯月梅 第一作者	4	4	是
2	Norepinephrine and acetylcholine changes during electrically induced atrial fibrillation episodes in canine models	Cell. Mol. Biol	0.605	2016, 62 (7):	侯月梅 通讯	0	0	是
3	Low-level vagosympathetic trunk stimulation inhibits atrial fibrillation in a rabbit model of obstructive sleep apnea	Heart rhythm	4.391	2015,12(4):818-824	侯月梅 通讯	3	3	是
4	Autonomic Remodeling: How Atrial Fibrillation Begets Atrial Fibrillation in the First 24 Hours	Journal of Cardiovascular Pharmacology	2.462	2015,66(3):307-315	侯月梅 通讯	2	3	是
5	Structural changes in the progression of atrial fibrillation: potential role of glycogen and fibrosis as perpetuating factors	Int J Clin Exp Pathol	1.581	2015,8(2):1712-1718	侯月梅 通讯	5	5	是
6	Effects of renal denervation on the development of post-myocardial infarction heart failure and cardiac autonomic nervous system in rats	Int J Cardiol	6.189	2014,172(3):e414-6.	侯月梅 通讯	7	8	是

7	A Comparison of the Efficacy of Surgical Renal Denervation and Pharmacologic Therapies in Post-Myocardial Infarction Heart Failure	PLoS One	2.806	2014, 15; 9(5): e96996	侯月梅 通讯	10	10	是
8	Effect of Interconnection between Cervical Vagus Trunk, Epicardial Fat Pad on Sinus Node Function, and Atrial Fibrillation.	PACE	1.486	2014; 37: 356 - 363	侯月梅 通讯	6	6	是
9	Catheter-Based Renal Sympathetic Denervation Significantly Inhibits Atrial Fibrillation Induced by Electrical Stimulation of the Left Stellate Ganglion and Rapid Atrial Pacing. Yuemei Hou	PLOS ONE	2.806	2013 Volume 8. Issue. 11. e78218.	侯月梅 第一作者	12	12	是
10	Effect of the stellate ganglion on atrial fibrillation and atrial electrophysiological properties and its left-right asymmetry in a canine model.	Exp Clin Cardiol	无	2013; 18(1): P38-42.	侯月梅 通讯作者	1	2	是
11	Effects of Renal Sympathetic Denervation on Post-Myocardial Infarction Cardiac Remodeling in Rats	PLoS ONE	3.057	2012 7(9): e45986.	侯月梅 通讯作者	14	14	是
12	A Meta-Analysis of the Comparative Efficacy of Ablation for Atrial Fibrillation with and without Ablation of the Ganglionated Plexi	Pacing and Clinical Electrophysiology	1.486	2011, 34 (12): 1687-1694	侯月梅 通讯作者	11	13	是
13	Investigation of the Alterations in Cellular Electrophysiology Underlying Ventricular Arrhythmia in Dogs with the Multiple Organ Dysfunction Syndrome	Cardiology	1.994	2010, 115 (1):	侯月梅 第一作者	0	0	是

9. 完成人情况，包括姓名、排名、职称、行政职务、工作单位、完成单位，对本项目的贡献

(1) **侯月梅**；第一；主任医师；科主任；上海健康医学院附属第六人民医院南院；上海健康医学院附属第六人民医院南院；框架学术思想、提出科学问题和研究假设、设计课题思路和研究方案、制定技术路线、组织项目 申报、协调课题进行、组织课题进展研讨会、提供研究平台和经费、核心技术培训和指导、组织国 内外学术交流会、培养研究生、组织和指导专利申报和论文撰写、主编相关书籍、申报成果和奖项。

(2) **张玲**；第二；副教授；上海健康医学院附属第六人民医院南院；上海健康医学院附属第六人民医院南院；PAF 模型制作方法学的主要贡献者、应用心内膜标测技术研究 AF 的电重构、撰写论文和申报成果

(3) **周祁娜**；第三；副主任医师；上海健康医学院附属第六人民医院南院；上海健康医学院附属第六人民医院南院；CANS 神经解剖定位和刺激方法研究、应用 MEA 技术研究 AF 模型的场电位、撰写论文和申报成果

(4) **张小琴**；第四；副主任医师；上海健康医学院附属第六人民医院南院；上海健康医学院附属第六人民医院南院；完成文献查新、完成论文引证查新、完成科技成果创新点查新、完成心脏脂肪垫的序贯消融。和 AF 的 CANS 的”主控区”研究、完成 CANS 调控 AF 的心房肌和肺静脉组织的 CX43 研究、应用免疫组化和分子生物学技术，研究 AF 模型的电和神经重构的基质

(5) **张彦** 第五；副主任医师；上海健康医学院附属第六人民医院南院；上海健康医学院附属第六人民医院南院；完成犬麻醉方法学建立、完成 CANS 因果 AF 的新模型制作、完成 CANS 因果 AF 新模型的重构研究、撰写论文和申报成果

(6) **程文波** 第六；主治医师；上海健康医学院附属第六人民医院南院；上海健康医学院附属第六人民医院南院；完成犬刺激星状神经节 PAF 模型制作及相关机制研究、完成了 RD 抑制 PAF 研究、撰写和参与本成果申请奖励的论文撰写和发表

(7) **张峰** 第七；主治医师；上海健康医学院附属第六人民医院南院；上海健康医学院附属第六人民医院南院；完成迷走神经和交感神经的神经刺

激电极制作、神经信号记录和分析的方法学建立、完成了 RD 抑制 PAF 研究、撰写和参与本成果申请奖励的论文撰写和发表

(8) **张晓雅** 第八；主治医师；上海健康医学院附属第六人民医院南院；上海健康医学院附属第六人民医院南院；完成文献查新、完成 CANS 因果 AF 的血液血液和标本收集、完成 CANS 介导 AF 的血液 Ach 和 NE 的动态变化研究、完成 CANS 介导 AF 的 LF/HF 的测定

10. 完成单位情况，包括单位名称、排名，对本项目的贡献

上海健康医学院附属第六人民医院南院；第一；单位帮助进行课题申报，对课题的可行性进行院内初审，并请专家帮助修改。对中标课题给予 1:1 配套经费支持，帮助购买实验所需的仪器设备，提供实验平台，帮助协调部门协作。实验室研究员对于实验技术给予指导，对实验方法进行改良。支持实验参与人员外出学习。鼓励论文发表、论著出版和专利申请等。